



Praca pogładowa

Przegląd badań na temat stosowania leków wazopresyjnych w resuscytacji krążeniowo - oddechowej

Autor: Agnieszka Martyka

Promotor: dr hab. n. farm. Paweł Paśko

INFORMACJE O ARTYKULE:

Historia:

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

Słowa kluczowe:

Zatrzymanie krążenia
Leki wazopresyjne
Wstrząs
Adrenalina
Noradrenalina
Dopamina
desmopresyna

STRESZCZENIE:

Stany nagłe oraz zatrzymanie krążenia to sytuacje kliniczne, które wymagają dopracowanych schematów działania oraz wdrażania odpowiedniego leczenia. Leki wazopresyjne są stosowane od wielu lat, a ich skuteczność ciągle poddawana weryfikacji. Jest to element konieczny do rozwoju medycyny, a w szczególności medycyny ratunkowej. Niniejsza publikacja przedstawia analizę badań naukowych, w których przeanalizowane zostały różne stany kliniczne: zatrzymanie krążenia, wstrząs septyczny, kardiogeny oraz krwotoczny, a także krwawienie po wykonanej biopsji nerki. Wśród leków o działaniu wazopresyjnym wyróżniono adrenalinę, noradrenalinę, dopaminę oraz desmopresynę.

Wstęp

Nagłe Zatrzymanie Krążenia (NZK) oraz pacjenci w stanie krytycznym, spowodowanym przez wstrząs septyczny, krwotoczny oraz krwawienie (np. po wykonaniu biopsji nerki) to przypadki stanów nagłych, w których konieczne jest stosowanie leczenia wazopresyjnego. W niniejszej pracy pogładowej, przeanalizowano najnowsze badania kliniczne dotyczące stosowania konkretnych wazopresorów, a także skutki ich działania w poszczególnych przypadkach.

W Polsce lekiem o działaniu wazopresyjnym dostępnym dla podstawowych Zespołów Ratownictwa Medycznego (ZRM P) jest adrenalina. Jednakże w ramach zespołów specjalistycznych (ZRM S) oraz w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych (SOR) zastosowanie znajdują również inne substancje należące do grupy leków wazopresyjnych, takie jak: noradrenalina, dopamina oraz desmopresyna [15].

1. Leki wazopresyjne

W przypadku, gdy u pacjenta dochodzi do NZK, wedle wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji 2015 podaje się leki wazopresyjne w celu zwiększenia ciśnienia perfuzyjnego oraz przepływu krwi, zarówno w mięśniu sercowym, jak i w mózgu w celu zwiększenia szans na przeżycie pacjentów [1].

Leki wazopresyjne działają obkurczająco na naczynia, co prowadzi do zwiększenia systemowego oporu naczyniowego (ang. Systemic vascular resistance – SVR). Wzrost SVR prowadzi do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego (ang. mean arterial pressure – MAP). Dodatkowo zwiększa się perfuzja w narządach. Leki o działaniu wazopresyjnym są często podawane wraz z lekami inotropowymi [2]. Leki działające inotropowo dodatnio zwiększają kurczliwość mięśnia sercowego, co z kolei poprawia pojemność minutową serca (ang. Cardiac output – CO). To zaś, pomaga w utrzymaniu MAP i perfuzji w organizmie. Równanie, które łączy dwa powyższe parametry to $MAP = CO \cdot SVR$ [2].

Najczęściej stosowanymi katecholaminami są adrenalina i noradrenalina. Każdy z tych leków ma inny wpływ na receptory alfa i beta. Adrenalina (epinefryna) jest lekiem wykazującym działanie sympatykomimetyczne przez pobudzenie receptorów α_1 , α_2 , β_1 oraz β_2 w zależności od dawki. Lek ten zwiększa SVR, HR (ang. heart rate – akcja serca), CO i BP (ang. blood pressure – ciśnienie krwi). Receptory alfa odpowiadają za obwodowy skurcz naczyń, który zwiększa SVR. Receptory β_1 mają głównie pozytywny wpływ chronotropowy (częstość akcji serca) i inotropowy (kurczliwość mięśnia sercowego). Receptory β_2 działają na zmniejszenie wydzielania mediatorów z mastocytów i bazofili oraz rozszerzenie oskrzeli [3].

Noradrenalina w zakresie działania na receptory alfa wpływa na: nieznaczne zmniejszenie pojemności minutowej serca, wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (CTK), zwiększenie obciążenia następczego oraz skurcz w obrębie naczyń tętniczych i żylnych - także nerkowych [4]. Istotną cechą w zakresie postępowania z pacjentem w stanie krytycznym jest fakt, iż noradrenalina nie zmniejsza przepływu wieńcowego. W zakresie działania na receptory β_1 w mięśniu sercowym noradrenalina wywołuje wzrost siły skurczowej mięśnia sercowego, czyli działanie inotropowo dodatnie oraz wzrost częstości pracy serca czyli działanie chronotropowo dodatnie [4]. W przypadku obserwacji częstości pracy serca po zastosowaniu noradrenaliny warto wziąć pod uwagę, iż będzie to wypadkowa jej bezpośredniego działania

(wzrost MAP i zmniejszenie HR) oraz odruchów z nerwu błędnego.

Dopamina również należy do grupy amin katecholowych i wykazuje działanie polegające na aktywacji cykazy adenylowej i zwiększeniem stężenia cAMP w komórce tak jak pozostałe leki wazopresyjne. Skutki jej działania są zależne od podawanej dawki. Działanie na poszczególne receptory związane jest ze słabym efektem agonistycznym na receptory beta-adrenergiczne, pobudzeniem receptorów alfa-adrenergicznych oraz silnym działaniem agonistycznym na receptory dopaminowe: D_1 i D_2 [6]. Początek jej działania następuje po około 5 minutach od zastosowania wlewu i utrzymuje się przez około 10 minut po zakończeniu podawania dopaminy. Czas półtrwania wynosi 9 minut [6].

Desmopresyna to syntetyczny analog wazopresyny. W zakresie farmakoterapii, ma zastępować niedobory naturalnego hormonu, czyli wazopresyny, który jest uwalniany z przysadki mózgowej w warunkach fizjologicznych. Najczęstsze jednostki chorobowe, w których stosuje się desmopresynę to moczówka prosta ośrodkowa. Warto jednak zaznaczyć, iż desmopresyna działa podobnie jak wazopresyna w kwestii zatrzymywania wody w organizmie. Jest ona wydzielana w sytuacjach, podczas gdy dochodzi do zwiększenia ciśnienia osmotycznego osocza z powodu utraty wody, a także w przypadku niedociśnienia lub zmniejszonego wypełnienia naczyń krwionośnych. Najważniejszym efektem działania tego hormonu ma być silny skurcz naczyń krwionośnych. Desmopresyna ma wpływ także na hemostazę. Dzieje się tak, ponieważ przyczynia się ona do uwalniania czynników krzepnięcia krwi. Chodzi tutaj o dodatnią korelację wazopresyny ze zwiększeniem stężenia czynnika VIII i czynnika von Willebranda - bezpośrednie zwiększanie zdolności płytek krwi do agregacji w łagodnej hemofilii typu A. Mowa tu o dwu- lub nawet czterokrotnym wzroście wspomnianego wyżej stężenia [8]. Kolejnym skutkiem działania desmopresyny jest zwrotne wchłanianie wody i jonów sodu w obrębie nerek. Poprzez to uzyskuje się zagęszczenie moczu jako działanie antydiuretyczne [8].

2.1. Adrenalina

Podczas RKO adrenalina podawana jest w dawce 1 mg dożylnie co 3-5 minut. Powoduje ona zwiększenie przepływu wieńcowego przez obkurczenie naczyń aorty, co ma zwiększyć szanse na powrót spontanicznego krążenia. Niekorzystnym działaniem tego leku jest zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca i zwiększenie zapotrzebowania na tlen w mięśniu sercowym przez stymulację β -

adrenergiczną. Co więcej, efekt α -adrenergiczny może sprzyjać zakrzepicy oraz upośledzeniu mikronaczyniowego przepływu krwi w mózgu, co doprowadza do zwiększenia ryzyka niedokrwienia mózgu podczas RKO i powrotu spontanicznego krążenia (ROSC) [3].

Badania kliniczne

Badania prowadzone przez Lin i wsp. (2014) porównywały stosowanie standardowej dawki adrenaliny (1 mg) z większą (5-10 mg) oraz adrenaliny wraz z wazopresyną czy też z placebo. Jednak nie udowodniono, że takie postępowanie poprawia rokowanie pacjentów po NZK. Co więcej, badania te miały pewne ograniczenia z powodu sprzecznych wyników oraz wpływu nieokreślonych czynników zakłócających [9]. Dlatego też, międzynarodowy komitet mający na celu ujednolicenie zasad udzielania pierwszej pomocy na całym świecie (ang. International Liaison Committee on Resuscitation - ILCOR) podjął badania w celu sprawdzenia skuteczności stosowania adrenaliny w pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia. Wynikiem tego było zaprojektowanie badania PARAMEDIC 2 (Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug Administration in Cardiac Arrest).

Badanie kliniczne Perkins i wsp. [9] „PARAMEDIC 2” było prowadzone od grudnia 2014 roku do października 2017 roku w Wielkiej Brytanii. Badania były prowadzone wieloośrodkowo (w pięciu brytyjskich ośrodkach ratowniczych), metodą podwójnie ślepej próby oraz z użyciem grupy, która otrzymywała placebo. W badaniu analizowano przypadki 8014 pacjentów, u których stwierdzono pozaszpitalne zatrzymanie krążenia (ZK, ang. OHCA – out-of-hospital cardiac arrest). Brytyjscy ratownicy medyczni podawali dożylnie adrenalinę według standardowego dawkowania, czyli 1 mg dożylnie lub doszpikowo co 3-5 minut 4015 pacjentom, natomiast 3999 pacjentów otrzymało placebo w postaci soli fizjologicznej (0,9% NaCl) kontynuując standardowe procedury wdrażane w zatrzymaniu krążenia [9]. Początkowo analizie poddano stopień przeżywalności do 30 dnia od epizodu ZK, następnie do momentu wypisu ze szpitala z określeniem wyniku neurologicznego oraz do 3 miesięcy po ROSC. Pozytywne rokowanie neurologiczne było wówczas, gdy pacjent uzyskiwał 3 lub mniej punktów w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) [9].

Zmodyfikowana skala Rankina – ang. Modified Rankin Scale (16)

0 - Pacjent nie zgłasza skarg.

1 - Pacjent zgłasza niewielkie skargi, które nie wpływają w sposób istotny na jego tryb życia.

2 - Niewielki stopień inwalidztwa. Objawy nieznacznie zmieniają dotychczasowy tryb życia, lecz nie ograniczają możliwości samodzielnego funkcjonowania. Nie jest zależny od otoczenia.

3 - Średni stopień inwalidztwa. Objawy znacznie zmieniają dotychczasowy tryb życia i uniemożliwiają całkowicie niezależne funkcjonowanie.

4 - Dość ciężki stopień inwalidztwa. Objawy zdecydowanie uniemożliwiają samodzielne życie. Nie jest konieczna ciągła opieka i pomoc osoby drugiej.

5 - Bardzo ciężki stopień inwalidztwa. Pacjent całkowicie zależny od otoczenia. Konieczna stała pomoc osoby drugiej.

Wyniki badania PARAMEDIC 2

Z grupy osób badanych wykluczono 6 przypadków (3 z grupy otrzymujących adrenalinę oraz 3 z grupy placebo) przez brak zgody na kontynuację zbierania danych po zastosowaniu RKO. Końcowo wyniki dotyczyły 4012 pacjentów (99,9%) w grupie, gdzie podawano adrenalinę oraz 3995 pacjentów (99,9%), u których podano 0,9% NaCl jako placebo. W tej drugiej, 94 pacjentów (2,4%) dożyło 30 doby. Analizując takie samo kryterium przeżywalności, w grupie stosującej adrenalinę przeżyło 130 pacjentów (3,2%). Co więcej, konieczność zastosowania adrenaliny w leczeniu pacjentów w ciągu 30 dni od ROSC była stwierdzona u 112 chorych.

W podsumowaniu autorzy badania wnioskuje, iż podanie adrenaliny w dawce 1 mg co 3-5 minut w NZK wpływało istotnie statystycznie ($p=0,02$) na przeżycie pacjentów do 30 dni po zatrzymaniu krążenia w porównaniu do grupy placebo. Dodatkowo, po podaniu adrenaliny wystąpił istotnie wyższy wskaźnik ROSC (36,3%) [9]. U pacjentów, którzy przeżyli epizod ZK w grupie, gdzie stosowana była adrenalina uzyskano wyższy procent częstości transportu do szpitala względem placebo (50,8% - adrenalina, 30,7% - placebo). Pomimo, że rokowanie było lepsze, badanie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy stosowaniem adrenaliny czy placebo na późniejszy stan neurologiczny pacjentów. Brak wyżej wymienionych dowodów został uzasadniony tym, iż adrenalina, pomimo że zwiększa przepływ krwi w mózgu, paradoksalnie upośledza przepływ krwi w mikronaczyniach mózgowych, co prowadzi do gorszego wyniku neurologicznego w skali mRS. Innym wytłumaczeniem tego zjawiska mógł być fakt, że mózg

jest niezwykle wrażliwy na niedokrwienie i uszkodzenie reperfuzyjne, co stanowi podstawę do gorszych rokowań niż w przypadku pozostałych narządów.

2.2. Noradrenalina

Wstrząs septyczny

Główne zastosowanie noradrenaliny w medycynie ratunkowej obejmuje przede wszystkim przypadki wstrząsu septycznego, który może być jedną z przyczyn NZK. Będzie ona skuteczna w przypadku obniżenia oporu obwodowego z zachowanym prawidłowym rzutem serca oraz w sytuacji umiarkowanie zmniejszonego oporu obwodowego wraz ze zmniejszeniem rzutu serca [4]. Chen i wsp. [12] podjęli próbę oceny wpływu noradrenaliny na śmiertelność 90-dniową i regenerację nerek u septycznych pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (ang. acute kidney injury – AKI). Do badania klinicznego zostało włączonych 30 oddziałów intensywnej terapii na Tajwanie. W badaniu tym, przeprowadzonym w grupie 372 pacjentów, wyróżniono dwie grupy badawcze: [1] leczonych przy użyciu noradrenaliny i [2] bez użycia tego wazopresora. Wszyscy pacjenci brali pod uwagę w próbach klinicznych byli zagrożeni wystąpieniem NZK z powodu wstrząsu septycznego lub doznali ZK, a następnie ROSC. Autorzy opisali przeżywalność pacjentów w zależności od zastosowanych dawek noradrenaliny. W grupie badawczej pacjentów, u których stosowano noradrenalinę znaleźli się pacjenci, u których notowano średnie ciśnienie tętnicze na poziomie 65 mmHg. Wszyscy pacjenci z tej grupy otrzymywali noradrenalinę w dawkach zależnych od stanu pacjenta. Dawka początkowa u dorosłych to 0,4 – 0,8 mg/h, dawka podtrzymująca zależna była od wartości ciśnienia tętniczego. Jako główne kryterium oceny zawartej w badaniu klinicznym określono śmiertelność przed 28 dobą pobytu pacjenta w oddziale intensywnej terapii, śmiertelność między 28 a 90 dniem pobytu i powyżej. Określano także czas trwania niewydolności wielonarządowej i powikłania niedokrwienne.

W badaniu pacjentów z AKI – D (ang. D-dialysis-requiring; wymagających dializ) ze wstrząsem septycznym podczas inicjalizacji dializ, stwierdzono, iż 81,2% pacjentów zmarło w ciągu 90 dni od wypisu ze szpitala [12]. Pierwszy raport z badań wykazał wysoką śmiertelność pacjentów z AKI-D ze wstrząsem septycznym według kryteriów Sepsis-3 [13]. Stosowanie noradrenaliny wiązało się z wyższym wskaźnikiem śmiertelności w ciągu 90 dni niż

w przypadku innych środków naczynioaktywnych. Co więcej, stwierdzono, że szkodliwe skutki stosowania tego wazopresora są zależne od dawkowania [12]. Dlatego też rozważenie wczesnego leczenia wstrząsu septycznego z AKI powinno poprzedzać zwiększone dawki noradrenaliny (do maks. 0,5 µg/kg/min) [4] wdrożone podczas inicjalizacji dializ.

Wstrząs kardiogeny

Badanie De Backera i wsp. [18] było przeprowadzone w ośmiu ośrodkach w Belgii, Austrii i Hiszpanii, i dotyczyło 1044 pacjentów, u których stwierdzono wstrząs septyczny, hipowolemiczny oraz kardiogeny. Wstrząs kardiogeny wystąpił u 280 pacjentów. 135 pacjentów było leczonych dopaminą w dawce 20 µg/kg/min, a 145 chorym podawano 0,19 µg/kg/min noradrenaliny. W grupie pacjentów otrzymujących dopaminę, częściej dochodziło do incydentów arytmicznych – głównie migotania przedsionków. Z kolei, w analizie dotyczącej pacjentów, którzy doświadczyli wstrząsu kardiogenego podawanie noradrenaliny spowodowało nieznacznie mniejszą śmiertelność (48,5%) w porównaniu do zastosowania dopaminy (52,5%) [18]. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, iż pomimo niewielkich różnic w wynikach badań, ważne jest, aby zwrócić uwagę na bezpieczeństwo stosowania dopaminy. Jest to motywowane faktem, iż dopamina powodowała znacznie więcej epizodów arytmii wraz z równoczesnym wzrostem śmiertelności.

Reasumując, najczęstsze sytuacje mogące towarzyszyć postępowaniu okołoresuscytacyjnemu wymagające stosowania noradrenaliny to wstrząs septyczny lub niewydolność serca z towarzyszącą hipotensją, która była oporna na inne wazopresory. Istotnym z punktu postępowania ratunkowego jest sposób podawania noradrenaliny. Z racji jej silnego działania obkurczającego naczynia krwionośne należy podawać ją do żyły centralnej. Pacjent poddawany terapii noradrenaliną powinien być przez cały czas monitorowany w zakresie częstości pracy serca oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi. Biorąc pod uwagę te parametry dostosowuje się odpowiednią dawkę leku dla konkretnego pacjenta.

2.3. Dopamina

Sytuacje powiązane z NZK lub towarzyszące opiece poresuscytacyjnej, w których wskazane może być stosowanie dopaminy to: zaburzenia hemodynamiczne powikłane wstrząsem kardiogenym, pourazowym lub septycznym, zdekompensowana niewydolność serca lub wstrząs, który może z powodu swojej etiologii prowadzić do

niewydolności nerek. Dawki dopaminy według dostępnej literatury można podzielić na następujące zakresy: niska, średnia oraz wysoka [7]. Niska dawka określona jako 0,5 - 2 µg/kg m.c./min wykazuje działanie rozszerzające naczynia nerkowe i trzewne poprzez działanie na receptory D_1 . Poprzez to uzyskujemy efekt zwiększenia przepływu nerkowego i wzmożone przesączanie kłębuszkowe, co wprost proporcjonalnie koreluje z wydalaniem moczu i utratą sodu. Dawka średnia określona źródłowo jako 2 – 10 µg/kg m.c./min powoduje dodatkowo poza efektami wymienionymi powyżej stymulację receptorów α_1 oraz β_1 w sercu. Efektem tego jest podwyższenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie przepływu wieńcowego, wzrost pojemności minutowej serca, zwiększenie częstotliwości rytmu serca, wzrost objętości wyrzutowej oraz zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego. Dawka określona jako wysoka, a więc powyżej 10 µg/kg m.c./min poza powyżej wymienionymi skutkami działa dodatkowo na receptory α_1 i powoduje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych. Z racji działania wzmagającego przepływ nerkowy należy wziąć pod uwagę ten fakt jako możliwą przyczynę spadku ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeń elektrolitowych wskutek możliwości wzmożonego oddawania moczu. Z tego też powodu monitorowanie gospodarki wodno - elektrolitowej poprzez okresową ocenę stężenia sodu i potasu powinno być standardem w opiece nad pacjentem leczonym dopaminą. Sygnałem ostrzegawczym i przesłanką do częstszej niż standardowo kontroli poziomu elektrolitów powinny być obserwowane komorowe zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego [6].

Badania kliniczne

W badaniu dotyczącym zastosowania wazopresorów we wstrząsie krwotocznym, który może być przyczyną NZK, Gupta i wsp. [10] opisali postępowanie ratunkowe i możliwe powikłania występujące w przypadku resuscytacji płynowej oraz leczenia wstrząsu przy pomocy leków wazopresyjnych (w tym dopaminy). Kwestią rozważaną w niniejszym badaniu było użycie dużej ilości płynów i możliwość wystąpienia w związku z tym zaburzeń krzepnięcia krwi. Dodatkowo przeanalizowano bezpieczeństwo stosowania dopaminy i innych wazopresorów, które są przeciwwskazane w pierwszej fazie leczenia wstrząsu [10]. Zastosowanie farmakoterapii dostrzega się w sytuacji, gdy występuje wstrząs naczynioruchowy i ciśnienie krwi nie jest właściwie utrzymywane poprzez stosowanie płynoterapii. Ponadto, restrykcyjna terapia płynami w połączeniu z dopaminą w celu optymalizacji MAP i CPP może skutkować korzystnym działaniem u pacjentów po

urazie głowy. U tych pacjentów nawet pojedynczy epizod niskiego CTK może okazać się szkodliwy i pogorszyć rokowanie [10].

Wykorzystanie dopaminy przedstawione w tym badaniu jest kontrowersyjne, jako że brakuje przejrzystych wytycznych co do czasu, rodzaju i dawki do zastosowania tego leku we wstrząsie krwotocznym. Jednakże w przypadku granicznych zaburzeń krzepnięcia zostają one jedyną drogą postępowania ratunkowego [10]. Wspomniane w badaniu wytyczne International Trauma Life Support (ITLS) proponują po zastosowaniu bolusów płynowych 0,9% NaCl po 500 ml każdy do utrzymania perfuzji obwodowej [11]. Zastosowanie takiego leczenia w zbyt dużej ilości może prowadzić do śmierci pacjenta. Dzieje się tak, ponieważ w przypadku doznanych urazów pacjenta w większym stopniu za zgon będą odpowiedzialne zaburzenia krzepnięcia niemożliwe do opanowania w warunkach intensywnej terapii. Blisko 50% zgonów w przypadku urazów związanych jest właśnie z tym faktem [11]. W tym przypadku mamy do czynienia z nierozwiązanym dylematem dotyczącym objętości stosowanej płynoterapii. Dodatkowym skutkiem ubocznym wdrażania nadmiernej płynoterapii może być hipotermia. Jest tak, ponieważ w sytuacji pomocy przedszpitalnej nie istnieje skuteczna metoda podawania płynów w taki sposób, by nie wywołać spadku temperatury. Dodatkowo hipotermia wzmacnia koagulopatie. Reasumując, wazopresory są przeciwwskazane we wczesnym leczeniu wstrząsu krwotocznego z powodu ich szkodliwego działania. Jednak w wielu sytuacjach urazowych ich stosowanie będzie konieczne do ratowania życia pacjenta.

Wyniki badań

W wynikach przytoczonego powyżej badania, w przypadku wstrząsu krwotocznego zaobserwowano wyższą śmiertelność u pacjentów leczonych dopaminą lub innymi lekami wazopresyjnymi we wczesnej fazie wstrząsu niż w grupie pacjentów, u których stosowano tylko i wyłącznie krystaloidy w dawce zalecanej przez ITLS. Istotnym ograniczeniem tego badania był fakt, iż pacjenci, którzy zmarli w pierwszej dobie pobytu w szpitalu byli wyłączeni z badania, chociaż mogli oni być bardziej podatni na leczenie dopaminą [10]. Wskaźnik śmiertelności pacjentów, u których zastosowano wazopresor we wczesnej fazie wstrząsu wynosił 34,5% w porównaniu z 8,9% śmiertelnością pacjentów leczonych krystaloidami. Z kolei pacjenci leczeni dopaminą wymagali mniejszej objętości płynów w ciągu 5 dni od wystąpienia urazu. W grupie tej notowano także niższą śmiertelność w 5 dobie leczenia w porównaniu z grupą pacjentów leczonych krystaloidami. W podsumowaniu tego badania

autorzy nie wykluczają, że leki wazopresyjne mogą mieć korzystny wpływ na terapię wstrząsu krwotocznego, jednakże zrównoważona resuscytacja płynami i podawanie preparatów krwi pozostają priorytetem w leczeniu wstrząsu krwotocznego.

Podawanie płynów i produktów krwiopochodnych pozostaje podstawą początkowej resuscytacji we wstrząsie krwotocznym. Leki wazopresyjne są wskazane we wstrząsie naczynioruchowym, kiedy ciśnienie krwi nie daje się utrzymać jedynie przez podaż płynów. Wśród wazopresorów stosuje się noradrenalinę i wazopresynę, chociaż niewiele badań porównuje wpływ tych leków na długotrwałe przeżycie pacjentów po urazie (10). W zaleceniach wymienia się stosowanie dobutaminy i adrenaliny jako środka inotropowego w przypadku dysfunkcji mięśnia sercowego. Ze względu na małą liczbę danych, wciąż kontrowersyjną kwestią jest kiedy stosować wazopresor we wstrząsie krwotocznym i czy ich stosowanie powoduje jakiegokolwiek zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z niekontrolowanym krwawieniem [10].

2.4. Desmopresyna

Badania kliniczne

Podczas wykonywania przeglądu prac naukowych, nie natrafiono na opis użycia desmopresyny bezpośrednio w sytuacji NZK. Jednakże istnieje szereg sytuacji klinicznych, w których użycie tej substancji może być przydatne. Warto przywołać tutaj pracę Lim i wsp. [14], w której opisane zostało użycie desmopresyny w sytuacji krwawienia po wykonanej biopsji nerki u chorych z zaburzoną czynnością nerek i towarzyszącą jej hiponatremią będącą efektem nieprawidłowej pracy tych narządów. Praca ta opisuje skutki stosowania desmopresyny, która była podawana w pojedynczej dawce 0,20 µg/kg m.c. [14] na godzinę przed wykonaniem biopsji. Badanie to było prowadzone w Singapurze (Singapore General Hospital) od 2.07.2011r. do 31.07.2015r. Było to jednoośrodkowe, kohortowe badanie, przeprowadzane u dorosłych pacjentów, których poziom kreatyniny w surowicy był równy bądź wyższy 150 µmol/l. Byli oni poddawani przezskórnej biopsji nerki. Na podstawie analizy elektronicznej dokumentacji medycznej stworzono grupę badawczą pacjentów po zabiegu opisanym powyżej. Pacjentów poddawano ocenie w ciągu 7 dni hospitalizacji począwszy od momentu ingerencji chirurgicznej mogącej powodować krwawienie.

Badanie to można odnieść do sytuacji postępowania z pacjentem w stanie nagłym, który doświadczył NZK z powodu krwawienia i hipowolemii w obrębie narządów jamy brzusznej [14]. Zasadnym mogłoby być rozważenie użycia desmopresyny w sytuacjach, kiedy uzyskuje się ROSC, a w warunkach diagnostyki obrazowej ustala się przyczynę NZK w postaci krwawienia do jamy brzusznej. Uraz jest najczęstszą przyczyną krwawienia. Mogą to być wszelkiego rodzaju wypadki komunikacyjne, upadki z wysokości lub urazy drążące jamy brzusznej. Skutkować one mogą krwawieniem w bezpośrednie okolice nerek, a więc: zachyłka Morisona lub zachyłka śledzionowo - nerkowego i tym samym zaburzać ich pracę bądź towarzyszyć upośledzeniu ich funkcji [11]. Zaburzenia elektrolitowo - metaboliczne są jedną z odwracalnych przyczyn NZK [1]. Wprawdzie wytyczne ERC nie podają wprost hiponatremii jako jednej z nich, aczkolwiek należy zdawać sobie sprawę, iż zaburzenia elektrolitowe współistnieją ze sobą w przeważającej ilości przypadków NZK. Jedną z takich sytuacji może być opisana w cytowanej powyżej pracy hiponatremia. Warto przytoczyć działanie desmopresyny jako jeden z możliwych czynników walki z niedoborem sodu. Może to istotnie zwiększyć szanse na szybsze odzyskanie równowagi elektrolitowej u pacjenta, któremu grozi NZK, bądź, gdy personel jest w trakcie postępowania poresuscytacyjnego. Kolejnym przypadkiem będzie pacjent, u którego istnieje ryzyko wystąpienia obrzęku mózgu, na który jak wiadomo ma wpływ niedobór sodu w organizmie [14]. W postępowaniu u pacjentów, którzy doświadczyli obrażeń głowy może być to ważny czynnik zapobiegający wgłobieniu lub jego dalszemu rozwojowi również w sytuacjach obrażeń wielonarządowych.

Wyniki badań

W badaniu Lim i wsp. uwzględniono 436 sytuacji, w których wskutek zabiegu chirurgicznego istniała możliwość krwawienia z nerek. Pacjenci, u których stosowano desmopresynę rzadziej doświadczali rozwoju krwawienia w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tego leku. Poziom sodu notowany u pacjentów, u których stosowano desmopresynę utrzymywał się granicach normy w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi tego leku, mimo iż wszyscy pacjenci byli predysponowani do wystąpienia zaburzonej czynności nerek.

We wnioskach zawartych w badaniu stwierdza się, iż pojedyncza dawka desmopresyny (0,3 µg/kg m.c. po rozcieńczeniu w 50-100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym 15-30 min) podana przed wykonaniem biopsji u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek powinna być zarezerwowana dla

chorych w stanie ciężkim, a zatem tych, u których istnieje wysokie ryzyko mocznicy [14]. U pacjentów z niskim lub bliskim normy poziomem sodu w surowicy należy unikać desmopresyny lub zmniejszyć jej podskórną dawkę do 0,3 µg/kg m.c. [14].

Podsumowanie

W niniejszej pracy przeanalizowano doniesienia naukowe poświęcone ocenie skuteczności i bezpieczeństwu stosowania leków wazopresyjnych: adrenaliny, noradrenaliny, dopaminy oraz desmopresyny. Sytuacje kliniczne, które były objęte badaniami to zatrzymanie krążenia, wstrząs septyczny, kardiogeny oraz krwotoczny zarówno po urazie jak i po wykonaniu biopsji nerki. W każdym przypadku wskazano zalety i wady stosowania leczenia wazopresyjnego, co motywuje do prowadzenia kolejnych badań i poszukiwania coraz to lepszych rozwiązań, aby wpływać pozytywnie na rokowanie pacjentów w stanach zagrożenia życia.

Piśmiennictwo:

1. Polska Rada Resuscytacji. Wytyczne resuscytacji 2015. str. 141-142, 157 – 159
2. VanValkinburgh D. McGuigan J.J. Inotropes And Vasopressors. 19.03.2019 Web sites. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482411/> [dostęp 5.05.2019]
3. Waligóra M. Kopeć G. Medycyna Praktyczna. Jak działa adrenalina i kiedy ją stosować? 11.08.2014. Web sites. <https://kardiologia.mp.pl/poradnik-dyżurnego-kardiologa/105469,jak-dziala-adrenalina-i-kiedy-ja-stosowac> [dostęp 1.05.2019]
4. Waligóra M. Kopeć G. Jak działa noradrenalina i kiedy ją stosować? 11.08.2014. Web sites. <https://kardiologia.mp.pl/poradnik-dyżurnego-kardiologa/105496,jak-dziala-noradrenalina-i-kiedy-ja-stosowac> [dostęp 1.05.2019]
5. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok, Grupa robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Rozpoznania oraz Leczenia Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca działająca we współpracy z Asocjacją Niewydolności Serca ESC (HFA). Kardiologia Pol. 2012; 70: 101-176
6. Waligóra M. Kopeć G. Jak działa dopamina i kiedy ją stosować? Web sites. <https://kardiologia.mp.pl/poradnik-dyżurnego-kardiologa/104209,jak-dziala-dopamina-i-kiedy-ja-stosowac> [dostęp 2.05.2019]
7. Dopamina: Charakterystyka produktu leczniczego. Urząd Rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (2014) Web sites. http://chpl.com.pl/data_files/2012-05-08_2012.04.24_chpl_dopaminum_1_25_4_25_zatw.pdf [dostęp 28.04.2019]
8. Desmopresyna: Charakterystyka produktu leczniczego. Web sites. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/38269,Minirin-roztwor-do-wstrzykiwan> (dostęp 3.05.2019)
9. Perkins G.D. i wsp. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. The New England Journal of Medicine: 23.08.2018; vol. 379 no. 8; str. 711-720
10. Gupta B. Garg N. Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology 2017; 33(1): 3-8
11. Campbell J. International Trauma Life Support. Ratownictwo przedszpitalne w urazach. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017. str. 173-183, 269.
12. Chen Y. Wu V. Huang W. Yeh Y. Wu M. Huang C. Wu K. Fang J. Norepinephrine Administration Is Associated with Higher Mortality in Dialysis Requiring Acute Kidney Injury Patients with Septic Shock. Journal of Clinical Medicine. 12.10.2018
13. Singer M. Deutschman CS. Seymour C. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10. [PMID: 26903338] doi:10.1001/jama.2016.0287.
14. Lim C. Siow B. Choo J. i wsp. Desmopressin for the prevention of bleeding in percutaneous kidney biopsy: efficacy and hyponatremia. International Urology and Nephrology. 26.04.2019
15. Gajewski P. (red). Interna Szczeklika. Mały podręcznik 2017/18. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. Kraków 2017, str. 117-136, 714-716.
16. Zmodyfikowana skala Rankina. Web sites. www2.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/default/aktualnosci/293/.../60_2007_zal_5.pdf [dostęp 1.06.2019]
17. Gamper G. Havel C. Arrich J. i wsp. Vassopressors for hypotensive shock. Cochrane Library. USA. 2016. Issue 2.
18. De Backer D. Biston P. Devriendt J. i wsp. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. The New England Journal of Medicine. 04.03.2010. vol. 362, no. 9

Review of research on the use of vasopressors in cardiac arrest

Abstract:

Cardiac arrest and clinical emergencies are situations which require elaborate scheme of action and the implementation of appropriate treatment. Vasopressors have been used for many years, and their effectiveness is constantly being verified. This approach is necessary for the development of medicine, in particular emergency medicine. This article presents an analysis of scientific studies in which various clinical conditions were compared and contrasted: cardiac arrest, septic, cardiogenic and hemorrhagic shock, and bleeding after a kidney biopsy. Adrenaline, noradrenaline, dopamine and desmopressin are among the known drugs that exert the vasopressive effect.

Key words: cardiac arrest, shock, vasopressors, adrenaline, noradrenaline, dopamine, desmopressin